Untersuchungen der Leucin-Aminopeptidase-Aktivität bei gesunden und kranken Kindern

---

von

Siegfried Geiger

aus Nürnberg

1967

1967 № 175

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0065

Aus der Kinderklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Untersuchungen der Leucin-Aminopeptidase-Aktivität bei gesunden und kranken Kindern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Siegfried Geiger
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. K.-G. Ober

Referent : Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung : 10. 7. 1967

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Disposition

A) Einleitung
   1) Allgemeines zur Enzymdiagnostik
   2) Fragestellung
   3) Charakteristik der Leucin-Aminopeptidase (LAP)

B) Eigene Untersuchungen
   1) Methodik nach NAGEL
   2) Methodik nach GREEN
   3) Untersuchungsgut

C) Ergebnisse
   1) Bei gesunden Kindern
   2) Ergebnisse bei Kindern mit versch. Erkrankungen
      a) Hepatitis
      b) Gallestauungen
      c) Morbus haemolyticus neonatorum
      d) Säuglingsenteritis
      e) verschiedene Infektionskrankheiten im Kindesalter
      f) Vergiftungen
      g) seröse und eitrige Meningitiden
      h) verschiedene andere Erkrankungen

D) Besprechung der Ergebnisse
   1) Allgemeines
   2) Spezielles über die erhobenen Befunde bei Kindern

E) Zusammenfassung

F) Literaturverzeichnis

Untersuchungen der Leucin-Aminopeptidase-Aktivität bei gesunden und kranken Kindern.

A) Einleitung

1) Allgemeines

Die Enzymdiagnostik hat im Laufe der letzten Jahre eine große Bedeutung im klinischen Laboratorium erlangt. Die Bestimmung der Enzym-Aktivitäten im Serum gehört heute mit zu den wichtigsten Untersuchungen. Das gilt nicht nur speziell für die Transaminasen, sondern auch für andere plasmaunspezifische Enzyme, d.h. solchen Enzymen, die ihre eigentliche Funktion nicht im Plasma entfalten. Um mit Hilfe der Enzymuntersuchungen einen Einblick in das Krankheitsgeschehen zu erhalten, ist es von grober Bedeutung nicht nur ein einzelnes Enzym zu kontrollieren, sondern ein sogenanntes "Enzymmuster" aufzustellen. Nur aus der Verschiebung eines solchen Musters kann man pathologische Veränderungen sichern.

In der Erwachsenen-Medizin wurden während der letzten Jahre wiederholt Reihenuntersuchungen über das Verhalten von Enzymen bei verschiedenen Erkrankungen angestellt; dabei fand man, daß auch der Leucin-Aminopeptidase (LAP) ein diagnostischer Wert auf dem Gebiet der Erkrankungen der Leber und Gallenwege zukommt (2,3,7,8,17,21,24,31,36,41,45). Vor allem extrahepatische Cholestasen gehen mit einer Erhöhung der LAP einher, während bei verschiedenen Formen der Hepatitis nur teilweise Veränderungen gefunden wurden. Auch neuere Untersuchungen von HOMOLKA (26), der vergleichende Bestimmungen von LAP und Kathepsin durchführte, bestätigten diese Feststellung.

Bei Kindern wurden bisher Enzymmusteruntersuchungen nur in geringem Umfange vorgenommen, so daß unsere Kenntnisse dementsprechend unvollkommen sind, insbesondere liegen über die LAP weder bei gesunden Kindern verschiedenen Alters noch bei kranken Kindern Befunde vor. Da zu erwarten ist, daß auch bei Erkrankungen der Leber- und Gallenwege im Kindesalter Enzymaktivitätsveränderungen der LAP auftreten, haben wir routinemäßig dieses Enzym zusammen mit anderen im Serum untersucht.

2) Wir haben uns folgende Fragestellung vorgelegt:

a) Finden sich bei gesunden Kindern verschiedenen Alters unterschiedliche Serum-Aktivitäten?
Erst auf Grund dieser Kenntnisse kann man dann Veränderungen der LAP bei Erkrankungen objektiv und kritisch beurteilen.

b) Bei welchen Erkrankungen werden LAP-Aktivitätssteigerungen gefunden?

c) Bieten mögliche Enzymaktivitätsveränderungen eine differentialdiagnostische Hilfe?

d) Ist es sinnvol, die LAP in die Enzymmusteruntersuchungen mit einzubeziehen?

3) Kurze Charakteristik der LAP.

Die LAP gehört zu den Peptidasen, welche endständige Peptidbindungen hydrolysieren:

$$\text{L - Leucinamid} + H_2O \rightleftharpoons \text{L - Leucin} + NH_3$$

Die LAP ist nicht absolut spezifisch, da sie ebenso auf jede endständige Aminogruppe mit einer aliphatischen Seitenkette wirken kann (24).

Die LAP wurde bisher nicht kristallisiert, jedoch wurden hochgereinigte Enzyme aus Schweinenieren dargestellt. Mittels komplizierter Verfahren wurde das Enzym angereichert, das pH-Optimum lag zwischen 9,o bis 9,4 (12, 16).
Das Enzym findet man in unterschiedlicher Konzentration fast in allen Körpergeweben, wobei Leber, Nieren, Pankreas und auch die Erythrozyten vergleichsweise hohe Aktivitäten aufweisen (2, 24, 45). Die Bedeutung dieses proteolytisch wirkenden Enzymes im Stoffwechsel-System ist bisher noch nicht sicher bekannt, da es aber in allen tierischen, menschlichen und pflanzlichen Geweben gefunden wird, sowie auch in Bakterien, muß ihm eine übergeordnete Bedeutung zukommen.

B) Eigene Untersuchungen:

1) Methodik nach NAGEL

Bei der Untersuchung der Peptidasen müssen optimale Bedingungen geschaffen werden, wobei nicht nur der pH-Wert und die Substratkonzentration eine Rolle spielen, sondern auch die entsprechenden Aktivatoren und das Substrat selbst. Nach WÜST (63) sind L-Leucyl-Glycyl-Glycin, L-Leucyl-Glycin, L-Leucin-Amid sowie L-Leucyl-ß-Naphthylamin-Hydrochlorid substrat-spezifisch. Neuere Untersuchungen von NAGEL und Mitarbeitern (37) zeigten, daß LAP auch L-Leucin-p-Nitranilid in gleicher Weise spaltet wie L-Leucin-ß-Naphthylamid.
Dadurch wird die Arbeitsweise zur Aktivitätsbestimmung im Vergleich zur früher vorgenommenen Methode von GREEN und Mitarbeitern (6, 18) erheblich erleichtert. Die Auf-

stellung einer Eichkurve entfällt, ebenso der Zusatz von Echtrot 3 GL. Ein Teil unserer Untersuchungen wurde nach der Methode von GREEN vorgenommen, später bedienten wir uns jedoch der vereinfachten und genaueren Methodik von NAGEL, wobei die nach einer bestimmten Zeit freigesetzte p-Nitranilin-Menge der LAP-Aktivität proportional ist.

Im einzelnen wurde dabei folgendermaßen vorgegangen:

In ein Reagenzglas wurden nacheinander pipettiert:

3,o ml Phosphatpuffer (o,o5 m; pH = 7,2)

o,1 ml Substrat (o,o1 m Leucin-p-Nitranilid gelöst in Methanol).

Das Gemisch stand 5 Min. bei 25° C im Wasserbad, dann wurden o,1 ml frisches und vor allem haemolysefreies Serum eingemischt und in der Küvette (d = 1 cm) gegen Luft bei einer Wellenlänge von 4o5 nm die Extinktion E_1 abgelesen. Nachdem das Gemisch weitere 3o Min. im Wasserbad bei 25° C gestanden hatte, wurde bei der gleichen Wellenlänge die Extinktion E_2 abgelesen. Anstelle des Wasserbades kann auch der temperierbare Küvettenhalter verwendet werden. Die Extinktionsdifferenz ΔE geht in die Berechnung ein. Da o,1 ml Serum eingesetzt werden und das Endvolumen 3,2 ml beträgt, ergibt sich hieraus zur Berechnung der Enzymaktivität der Faktor 1o8:

$$\Delta E \times 1o8 = \text{m.U. LAP/ ml Serum}$$

Diese Methode hat deswegen für das Labor der Kinderklinik Bedeutung, weil das zu untersuchende Ausgangsmaterial mit o,1 ml gering ist.

Um die Meßgenauigkeit bei hohen Extinktionsänderungen zu verbessern, ist es angebracht, das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen, der Verdünnungsfaktor muß allerdings bei der Berechnung des Endergebnisses berücksichtigt werden.

2) Methode nach GREEN.

Bei dieser Methode ist eine Eichkurve erforderlich, wobei 1o µg und 2o µg ß-Naphthylamin verwendet werden, sowie Echtrot 3 GL. Bei 546 mµ wird gegen den Leerwert photometriert, der ebenfalls Echtrot 3 GL enthält.
Zu jeder Versuchsreihe mußte dann bei den Enzymbestimmungen ein Leerwert ohne Serum angesetzt werden, um geringe Mengen ß-Naphthylamin zu eliminieren, welche durch unkatalysierte Spaltung des Substrates (in diesem Fall L-Leucyl-ß-Naphthylamid-Hydrochlorid) entstenen. In das Probegläschen und in den Ansatz für den Reagenzienleerwert wurden 2,5o ml LAP-Reagenz gegeben; dieses bestand aus dem obengenannten Substrat, sowie einem Phosphatpuffer (o,o5 m, pH = 7,2). Die erforderliche Serummenge war mit o,o5 ml ebenfalls sehr gering. Die Inkubationszeit von 1 Std. bei 37° C. war verlängert. In beide Ansätze kamen dann 2,5o ml Perchlorsäure (etwa o,6 m); nach Zentrifugieren des Probeansatzes wurde 1 ml Überstand mit Chromogenlösung (1,o ml) versetzt. Ebenso wurde mit dem Reagentienleerwert verfahren. In beide Ansätze wurden dann 5 ml Essigsäureäthylester gegeben, kräftig geschüttelt und nochmals zentrifugiert bei etwa 3ooo U/min. Der rotgefärbte Überstand wurde in die Meßküvette pipettiert und gegen den Leerwert bei 546 mµ

abgelesen. Die entsprechende Naphthalaminmenge konnte aus der vorher gewonnenen Eichkurve entnommen werden. Die Berechnung erfolgte mittels der Formel

µg ß-Naphthalamin x 857,6 = mU/ml LAP

3) Untersuchungsgut

Bei 88 Säuglingen des 1. Halbjahres und 55 Säuglingen des 2. Halbjahres sowie bei 5o Kleinkindern und Schulkindern wurden LAP-Aktivitätsmessungen im Serum vorgenommen, das im Rahmen routinemäßiger Blutentnahmen gewonnen wurde. Diese Kinder waren stoffwechselgesund, Leber- und Gallekrankheiten konnten ebenfalls ausgeschlossen werden, so daß dieses Kollektiv als Vergleichsgruppe herangezogen werden konnte.

Unter den Kindern mit Erkrankungen waren

a) 5o Fälle von Hepatitis epidemica mit Verlaufsbeobachtungen

b) 5 Fälle von Gallengangsatresien bzw. Cholestase

c) 16 Fälle Morbus haemolyticus neonatorum, teilweise mit Kontrolle vor und nach der Austauschtransfusion

d) 15 Fälle von Säuglingsenteritis (Dyspepsie-Coli)

e) 25 Fälle verschiedener Infektionskrankheiten im Kindesalter (Masern, Scharlach, Mumps, Varizellen, Pfeiffer'schen Drüsenfieber)

f) 21 Fälle verschiedener Vergiftungen

g) 43 Fälle seröser und eitriger Meningitis

h) 37 Fälle verschiedener anderer Erkrankungen

Die Serum-Enzymuntersuchungen wurden meist zu Beginn, also im akuten Stadium dieser Erkrankungen vorgenommen. Bei Kindern mit Hepatitis wurden in unterschiedlichen Zeitabständen wiederholte Kontrolluntersuchungen durchgeführt, um auf diese Weise einen Einblick in das Aktivitätsverhalten der LAP bei der Hepatitis zu bekommen. Dies ist besonders von großem klinischen Interesse.

C) Ergebnisse

1) Bei gesunden Kindern:

Die Untersuchungsergebnisse bei diesen Kindern verschiedenen Alters sind in der Abbildung - 1 - eingetragen. Es fällt dabei eine deutliche Streuung der einzelnen Werte besonders im 1. und 2. Lebenshalbjahr auf. Sie nimmt mit zunehmendem Alter der Kinder ab. Die für Erwachsene gültigen Normalwerte von 8-22 m.U. / ml Serum werden nach unseren Untersuchungen um das 3. - 4. Lebensjahr erreicht. Ähnliche Befunde fanden wir in parallelen Untersuchungen anderer Enzyme ebenfalls.

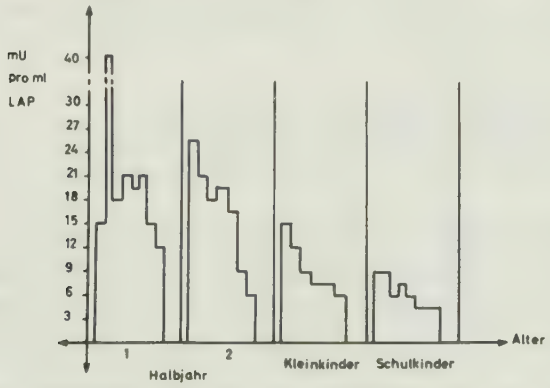


Abb. -1-: Verteilung der LAP-Werte im Serum gesunder Kinder verschiedenen Alters.

Diese Ergebnisse wurden statistisch berechnet mit Hilfe des t - Testes:

$$t = \frac{M_d}{\sqrt{\frac{\sum d^2 - (\sum \frac{d}{n})^2 \cdot n}{n(n-1)}}}$$

Dabei bedeuten: d= Differenz der verschiedenen Meßwerte in den einzelnen Altersklassen.

n= Zahl der Untersuchungen.

$Md = \frac{d}{n}$

Zwischen den einzelnen Altersklassen bestehen auf Grund dieser Berechnungen signifikante Unterschiede mit p-Werten zwischen $> 0{,}005$ und $> 0{,}025$.

Ein Teil dieser Ergebnisse wurde nach der Methode von GREEN gewonnen, die bis vor kurzem noch die in der Klinik gebräuchlichste war.

Erst durch diese Ergebnisse ist es möglich, die folgenden Untersuchungsergebnisse bei kranken Kindern zu beurteilen.

2) Ergebnisse bei Kindern mit verschiedenen Erkrankungen:

a) Hepatitis epidemica

Bei 5o Kindern, die wegen Hepatitis epidemica zur Aufnahme kamen, wurden neben den Transaminasen auch die LAP untersucht. Im akuten Stadium des Leberparenchymschadens fanden wir unabhängig von der Hohe des Bilirubinspiegels bei 2o Kindern eine Aktivitätssteigerung der LAP, die aber maximal nur bis zum 3-fachen Normalwert angestiegen war. Im Gegensatz dazu stand das Ergebnis der Transaminasen mit Steigerungen auf das hundert- bis dreihundertfache der

normalen Serumaktivität. Bei den Verlaufsuntersuchungen, bei denen wir besonders die LAP beachteten, konnten wir einen schnellen Rückgang, meist innerhalb von 8 Tagen, auf den altersentsprechenden Normalwert feststellen. Die LAP normalisierte sich unter allen untersuchten Enzymen unabhängig von der Schwere der Erkrankung am frühesten. Bei einem Kind mit Hepatitis-Rezidiv war keine signifikante erneute Aktivitätssteigerung zu finden.

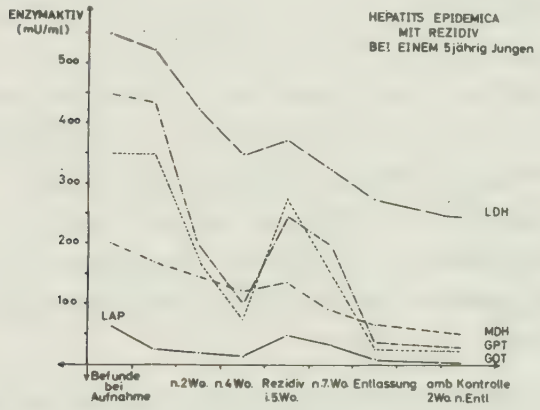


Abb. -2-: Verhalten der LAP und anderer Enzyme im Serum bei einem 5-jährigen Jungen mit Hepatitis epidemica. LAP normalisiert sich vor der erhöhten Aktivität anderer Enzyme.

Bei der chronischen Hepatitis, die im Kindesalter selten vorkommt, sowie bei angeborenen Bilirubinstoffwechselstörungen fanden wir keinen Anstieg der Aktivität dieses Enzymes.

b) Ergebnisse bei Gallengangsatresien und Gallestauungen

Im Laufe unserer Untersuchungsreihen konnten wir 6 Kinder mit diesen Erkrankungen untersuchen. Im Serum dieser Kinder waren zu Beginn der Erkrankung, also vor dem operativen Eingriff, die Aktivitäten der Serum-LAP deutlich erhöht und zwar auf das 2 - 5 fache des altersentsprechenden Normalwertes. Bei einem Säugling im Alter von 2 Monaten wurde eine sehr hohe Aktivität mit 141,48 mU gemessen. Nach dem operativen Eingriff, der bei angeborenen Gallengangsatresien meist nicht zum Erfolg führte, da überhaupt keine Gallengänge angelegt waren, blieb die LAP weiter erhöht oder sank nur vorübergehend um 1o - 2o % des Ausgangswertes ab. Die beiden Transaminasen waren in ihrer Aktivität erst dann nachweisbar gesteigert, wenn der Verschluß 4 - 5 Wochen andauerte. Im Vergleich zur LAP waren die alkalische Phosphatase und die Glutamat-Dehydrogenase verhältnismäßig stärker angestiegen, während die Aldolase nur vorübergehend erhöht war.

Bei einem 3 Wochen alten Säugling mit Nabelsepsis und nachfolgender cholestatischer Hepatose, wobei das direkte Bilirubin auf 2o mg % erhöht war, betrug die LAP-Aktivität bei der ersten Untersuchung unmittelbar nach Aufnahme des Kindes nur 21,6 mU. Die Transaminasen waren über das altersentsprechende Maß hinaus mit 6o mU für GOT und 78 mU für GPT gesteigert, die GLDH betrug 9,8 mU. Unter der Behandlung mit Binotal, Stapenor sowie Cortison sanken sämtliche Enzymaktivitäten innerhalb von 4 Tagen ab, wobei die LAP 1o,26 mU

und 2 weitere Tage später 16,2o mU betrug. Mit dem Rückgang der Enzyme bildete sich auch der hohe Bilirubinspiegel zurück. Trotzdem kam es 5 Tage später zu einem erneuten Anstieg der LAP auf 41 mU ohne daß dabei der Ikterus sich verstärkt hätte. In der folgenden Abbildung 3 ist das Verhalten der Enzyme bei diesem Kind, das geheilt werden konnte, aufgezeigt.

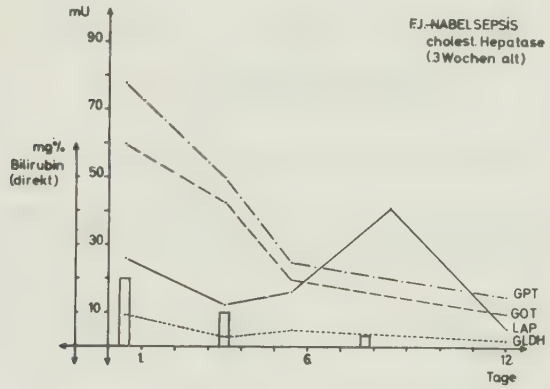


Abb. -3-: Aktivitätsänderung verschiedener Enzyme im Verlauf einer schweren Nabelsepsis bei einem 3 Wochen alten Säugling

Auffallend waren bei diesem Kind die sehr hohen Laktat-Dehydrogenase-Werte, die bei der Aufnahme 1o85 mU betrugen und parallel den Transaminasen unter der Therapie schnell innerhalb von 8 Tagen abgesunken waren.

Bei einem 5 Jahre alten Mädchen, das bereits früher in unserer stationären Behandlung wegen einer Choledochuszyste war, die operativ entfernt wurde, traten jetzt hohes Fieber

und Ikterus auf, das direkte Bilirubin war auf 5,8 mg% erhöht.

Es handelte sich um eine Cholangitis mit einer Galleabfluß-behinderung. Die LAP war bei diesem Kind auf 51,48 mU erhöht. Für den Verschluß sprachen weiterhin die Steigerung der GLDH und der alkalischen Phosphatase. Es mußte erneut chirurgisch eingegriffen werden. Nachdem die Stauung behoben war, gingen sowohl das Fieber als auch das Bilirubin deutlich zurück, die LAP war jedoch mit 52,9 mU ebenso wie die anderen Enzymaktivitäten zunächst unverändert noch. Erst im Verlauf der folgenden Woche waren dann ein deutlicher Abfall und schliesslich eine Normalisierung festzustellen.

Cholestatische Hepatosen findet man gelegentlich auch nach Ikterus gravis. Bei einem Neugeborenen mit Rh-Unverträglichkeit kam es trotz zweimaligen Austausches zu einem Verdinikterus, das direkte Bilirubin war im Ansteigen. Die Serumenzymuntersuchungen ergaben folgende Werte:

LAP	92,8 mU	GPT:	117,0 mU
GOT:	157,0 mU	LDH:	524,7 mU
MDH (Malat-Dehydrogenase):		136,0 mU	
GLDH:	18,4 mU	dir.Bilirubin:	8,8 mg%

Unter hochdosierter Behandlung mit Cortison klang der Ikterus langsam ab. Innerhalb von 6 Wochen waren die Enzymaktivitäten bis auf die der Transaminasen normal. Bei einer ambulanten Untersuchung 6 Wochen nach der Entlassung lag die GOT mit 80 mU und die GPT mit 65 mU noch im pathologischen Bereich.

Bei Gallestauungen findet man also im Enzymmuster die LAP erhöht.

c) Auch bei 16 Kindern mit Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh- oder ABO-Blutgruppenunverträglichkeit wurde die LAP im Serum zu Beginn und am Ende des Austausches untersucht, ebenso bei Kindern mit Hyperbilirubinaemie ohne Blutgruppenunverträglichkeit.

Tabelle 1

Austauschtransfusion
LAP-Aktivität im Serum

Nr.	Diagnose	vor Austauschtransfusion	nach Austauschtransfusion
1	ABO-Unverträglichkeit	21,6o	
2	" "	18,36	
3	" "	14,58	1o,8o
4	Rh-Unverträglichkeit	1o,8o	
5	" "	12,42	12,42
6	" "	12,42	7,oo
7	" "	1o,8o	8,1o
8	" "	14,58	1o,8o
9	" "	14,58	14,58
1o	Hyperbilirubinaemie	14,58	
11	" "	21,6o	
12	" "	19,44	

Tabelle 1: LAP-Werte vor und nach Austauschtransfusionen bei Ikterus gravis und Hyperbilirubinaemie

In Tabelle 1 sind einige Vergleichswerte aus dieser Reihenuntersuchung aufgezeigt. Es besteht kein Unterschied hinsichtlich der LAP-Aktivität vor und nach dem Austausch. Auch bei

schweren Sensibilisierungen mit raschem Bilirubinanstieg und starker Neugeborenenanaemie waren keine LAP-Veränderungen zu messen, obgleich vor allem die LDH und MDH hohe Aktivitäten bis zum lo-fachen des altersentsprechenden Normalwertes aufwiesen. Auch haemolytische Anaemien anderer Genese verursachten keine auffallende Steigerung der LAP.

In der Abbildung 4 konnte das Verhalten der Enzyme bei einem Neugeborenen mit Rh-Unverträglichkeit durch Serienuntersuchungen verfolgt werden; die Sensibilisierung war so stark, daß 3 Austauschtransfusionen notwendig waren. Man sieht, daß mit jedem erneuten Anstieg des Bilirubin vor allem die Dehydrogenaseaktivität stark zunahm und nach dem Austausch erwartungsgemäß schnell absank. Die geringsten Schwankungen wies auch in diesem Fall die LAP auf und zeigte damit ein ähnliches Verhalten wie die GOT.

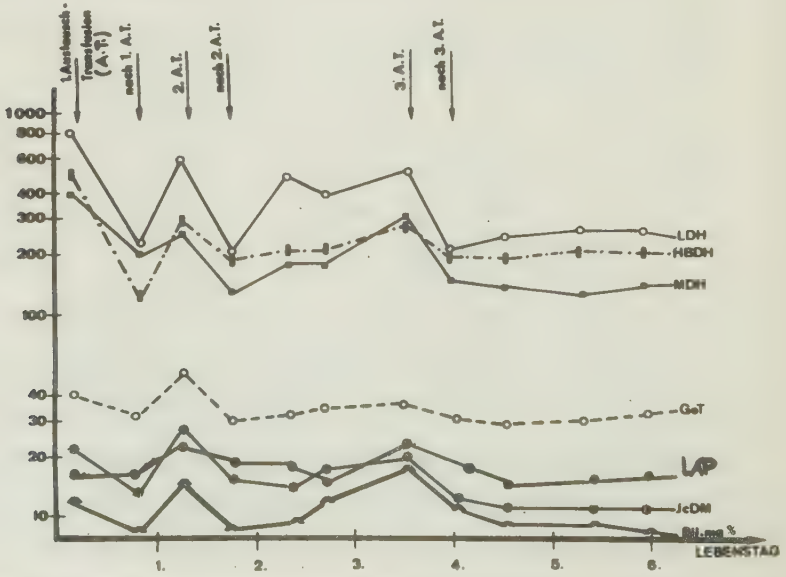


Abb.-4-: Serienuntersuchungen der verschiedenen aufgezeigten Enzyme vor und nach 3 Austauschtransfusionen bei dem gleichen Neugeborenen mit Rh-Unverträglichkeit.

d) Bei früheren Untersuchungen bei Säuglingen mit akuten Durchfallerkrankungen (5o) konnte bei schweren Verlaufsformen eine Enzymsteigerung der Dehydrogenasen festgestellt werden; vor allem Toxikosen ließen hohe Steigerungen erkennen. Bei der Aktivitätsuntersuchung der LAP wurden jedoch derartige Anstiege vermißt. Es konnten zwar wiederholt Werte an der oberen Normgrenze mit 19 - 23 mU gemessen werden, jedoch in keinem Fall derartige Erhöhungen wie sie für andere Enzyme nachgewiesen wurden. Diese Befunde der LAP-Aktivität waren also unabhängig von der Schwere des Krankheitsbildes im Normbereich gelegen.

e) Die LAP wurde zusammen mit den Transaminasen und der LDH auch bei verschiedenen Infektionskrankheiten im Kindesalter untersucht. Bei Erkrankungen an Scharlach, Mumps, Varizellen, Masern und katarrhalischen Anginen sowie beim Grippe-Croup konnten keine Aktivitätssteigerungen festgestellt werden. Lediglich bei einem 6-jährigen Knaben mit Scharlach wurde ein Wert von 22,14 mU gemessen. Eine erhöhte Aktivität wurde bei einem Säugling mit Sepsis gefunden, während bei einem 8-jährigen Mädchen mit schwerer Encephalitis die Serum LAP nur 8,1o mU betrug. Im Gegensatz dazu waren jedoch die GOT und die LDH auf das 3-fache erhöht. Auch bei der Virus-Myocarditis konnte bei einem 4 Wochen alten Säugling keine erhöhte Aktivität der LAP gemessen werden, die über den altersphysiologischen Wert hinausgegangen wäre. Aktivitäten an der oberen Grenze der Norm fanden wir bei Salmonellosen. Bei einem 3 Monate alten Mädchen mit Lues connata betrug zwar die LAP im Serum 27,54 mU, jedoch ist dieser Wert auf

Grund unserer vorausgegangenen Untersuchungen bei Säuglingen noch nicht sicher pathologisch.

Ein 13 1/2-jähriges Mädchen wurde mit Fieber unklarer Ätiologie sowie Bauchschmerzen eingewiesen. Die Serum-LAP war mit 28,6 mU erhöht. Bei den Transaminasen fielen Steigerungen auf, die wenige Tage später das 3 - 4 fache des Normalwertes betrugen. Da das Fieber zurückging konnte eine Sepsis ausgeschlossen werden, der weitere klinische Verlauf sowie die Epidemiologie ließen uns die Diagnose einer Hepatitis stellen.

Beim Pfeiffer'schen Drüsenfieber waren weder zu Beginn noch im weiteren Verlauf der Erkrankung Enzymmusterveränderungen zu finden.

f) Von klinischem Interesse sind vor allem Enzymbefunde bei Vergiftungen im Kindesalter. Diese so mannigfaltigen Intoxikationen können Leberschäden verursachen und somit zu einer Enzymmusterverschiebung führen. Wir haben daher bei 2o Kindern mit verschiedenen Vergiftungen neben den Transaminasen und der LDH auch die LAP mit untersucht. In der folgenden Tabelle 2 sind einige Befunde, die von uns in der akuten Phase der Intoxikation erhoben wurden, aufgeführt. Es ist daraus zu ersehen, daß in keinem Fall eine Aktivitätssteigerung der LAP nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 2

Nr.	Name	Alter	LAP-Akt. im Serum	Vergiftung mit
1	S.B.	3 J.	9,72	Terpentin
2	S.F.	2 J.3 M.	11,34	Psyquil
3	D.C.	1 J.	6,48	Irgapyrin
4	S.R.	1 J.8 M.	13,oo	chem.Vergiftung
5	G.T.	1 J.6 M.	17,28	Teaköl
6	W.K.	6 J.	17,28	Terpentin
7	O.T.	9 M.	16,2o	Phenacetin
8	K.R.	11 J.	12,4o	Alkohol
9	K.J.	7 J.	4,5o	Aceton

Tabelle 2: Die LAP-Werte im Serum bei einigen Kindern mit versch. Vergiftungen zeigen keine Erhöhung.

Auch die anderen Enzyme zeigten ein paralleles Verhalten; lediglich bei einem 3-jährigen Kleinkind, das eine unbekannte Menge Benzin getrunken hatte, war die GPT auf 45 mU vorübergehend erhöht. Ein 5-jähriger Junge, der 16 Dragees Optalidon aufgenommen hatte, wies einen LAP-Wert im Serum von 5,94 mU auf. Die übrigen Enzymaktivitäten betrugen: GOT = 27,3 mU, GPT = 1o,7 mU und LDH = 238,7 mU.

g) Um einen Einblick in den Enzymstoffwechsel bei serösen und eitrigen Meningitiden zu gewinnen, wurden bei 43 Kindern auch die LAP im Serum und im Liquor cerebrospinalis untersucht. Die Ergebnisse der Liquor-LAP-Aktivität waren sehr temperaturabhängig. Nahm man die Messungen der LAP im Liquor bei Zimmertemperatur vor, so waren praktisch keine Aktivitäten dieses Enzyms zu messen. Wurde jedoch mit Hilfe des Wasser-

bades oder des temperierbaren Küvettenhalters die LAP bestimmt, so konnten immerhin Werte bis maximal 6,48 mU gemessen werden. Die Höhe der Liquor-LAP-Aktivität war dabei aber unabhängig von der Art der Meningitis. So konnte dieser höchste Liquorwert von 6,48 mU bei einer Mumpsmeningitis festgestellt werden, während andererseits bei einer serösen Meningitis unbekannter Ursache ein Wert von 1,62 mU gefunden wurde und der gleiche Wert auch im Liquor bei einer Meningokokken- bzw. Tbc-Meningitis. Die Serum-LAP war ebenfalls normal. Bei der tuberkulösen Meningitis wurden Werte zwischen 14,o4 und 27,o mU bei Kleinkindern gemessen. Bei eitrigen Meningitiden, hervorgerufen durch Meningokokken und Pneumokokken war die Streuung der LAP-Aktivität im Serum groß; der niedrigste Wert betrug 17,28 mU bei einem 2 Jahre 4 Wochen alten Kleinkind, der höchste gemessene Wert 28,6 mU bei einem Kind mit eitriger Meningokokkenmeningitis. Die Untersuchung der anderen Enzyme (Transaminasen, LDH, MDH) ergab ebenfalls bei diesen Kindern eine große Schwankungsbreite, wobei sicher pathologische Werte nur bei 8 - lo % der Fälle gefunden wurden. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der LAP-Untersuchung im Liquor von Subduralergüssen nach eitrigen Meningitiden. Wir fanden hier durchwegs erhöhte Aktivitäten der LAP (höchster Wert 55,48 mU) sowie der LDH, MDH und GOT; in derartigen frischen Ergüssen war sogar die Kreatinphosphokinase meßbar. Bei älteren Subduralergüssen, die bereits aus therapeutischen Gründen wiederholt abpunktiert werden mußten, waren zwar

auch Steigerungen der Enzyme nachweisbar jedoch lagen diese Werte im Bereich der obengenannten Grenzen der Liquor-LAP.

h) Es soll nun noch über Enzymuntersuchungen kurz berichtet werden, die bei verschiedenen zum Teil seltenen Erkrankungen gefunden wurden.
Bei der Muskeldystrophie waren weder im Frühstadium der Erkrankung noch in späteren klinischen Stadien Veränderungen der LAP-Aktivität zu finden. Es fiel jedoch auf, daß bei dieser Erkrankung mit fortschreitender Verschlechterung die LAP innerhalb des Normalbereiches stetig abfiel und schliesslich Werte unter 1 mU annahm.

Bei der Nephritis und auch bei der Nephrose waren die LAP-Aktivitäten normal.

Bei zerebralen Erkrankungen (Anfallsleiden, Hydrocephalus, Gehirnmißbildungen) konnten ebenfalls keine Abweichungen vom Normalbereich weder für die LAP noch für die anderen untersuchten Enzyme festgestellt werden.

Bei der Mucoviscidose waren die Befunde unterschiedlich. Bei 2 Kindern mit schweren klinischen Symptomen (chronische Bronchitiden mit Husten und Auswurf, Cyanose, Runedyspnoe, Dystrophie) zeigte sich eine LAP-Erhöhung auf je 27 mU. Parallel dazu wiesen auch die Transaminasen und die LDH Steigerungen auf das 2 - 3 facne auf. Bei 3 Kindern mit der gleichen Diagnose waren die Symptome klinisch kaum faßbar und dementsprechend auch die Enzymwerte im Serum ohne Besonderheiten.

Auch bei malignen Erkrankungen im Kindesalter (Leukosen, Wilms-Tumor, Gehirn- und Knochentumoren) konnten keine Enzymsteigerungen der LAP gemessen werden, obgleich die Dehydrogenasen LDH, MDH und HBDH, besonders beim Retotnelsarkom, hohe Aktivitäten aufwiesen. Dies gilt auch für Metastasenbildungen.

Während unserer Untersuchungen konnten wir auch ein 13 Monate altes Kleinkind mit der heute selten vorkommenden Erkrankung eines Möller Barlow beobachten. Die klinischen und röntgenologischen Symptome waren typisch. Im Enzymmuster fiel eine mäßige Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf, während alle anderen im Serum untersuchten Fermente einschliesslich der LAP normal waren.

Zuweilen konnten beim Diabetes mellitus erhöhte LAP-Werte im Serum gemessen werden. Der höchste Wert lag bei 29,7 mU.

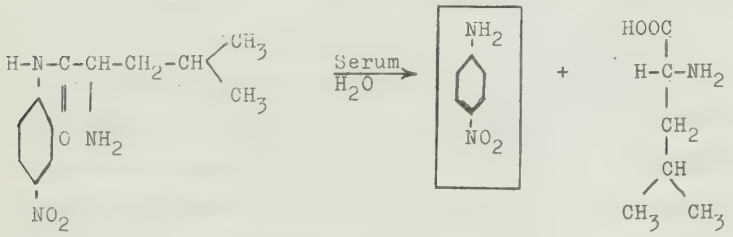
Bei 7 Kindern mit Verbrühungen II. bis III. Grades wurde die LAP neben anderen Enzymen im Serum der Verbrühungsblasen untersucht. Während die Transaminasen (vor allem die GOT und die MDH und LDH) bis zu 1o-fache Aktivitätssteigerungen des normalen Blutserumwertes aufwiesen, liess die LAP keine Aktivitätsvermehrung erkennen.

Auch bei einem Kind mit Galaktosaemie (5 Wochen alt) war die LAP im Serum mit 2o,51 mU normal; die anderen kontrollierten Enzyme ergaben zu diesem Zeitpunkt ebenfalls altersentsprechende Werte.

Besprechung der Ergebnisse

1) Allgemeines

Nachdem zur Bestimmung der LAP im biologischen Material Leucin-p-Nitroanilid als Substrat für Proteasen eingeführt worden war (= LEUPA), hat die Methodik von GREEN (18) eine wesentliche Vereinfachung erfahren (37, 38, 39).
Wir haben deshalb bei den späteren Untersuchungen diese Methodik angewandt, zumal WILLIG und Mitarbeiter (62) ausführliche vergleichende Untersuchungen über die Substrate LEUPA und LEUNA (= L-Leucin-ß-Naphthylamid) vorgenommen haben. Es wurden dabei die Reaktionsbedingungen genau kontrolliert und mittels dieser Methode dann Normalwerte für Erwachsene aufgestellt. Da bei dieser Methode aus LEUPA als Spaltprodukt p-Nitroanilin, ein gelber Farbstoff, entsteht, kann dieser bei 405 mμ photometriert werden. Absorptionsspektren von p-Nitroanilin und LEUPA ergaben weit auseinandergezogene Absorptionsoptima, für LEUPA liegt dieses bei 310 mμ. Um jedoch bei dieser Methode die beiden genannten Extinktionswerte nicht zu verändern, ist es notwendig, das pH-Optimum zwischen 7,2 und 7,5 genau einzuhalten. Der Reaktionsablauf mit LEUPA als Substrat soll in folgendem Formelbild veranschaulicht werden:



L-Leucin-p-nitroanilid — p-Nitroanilin (gelb) — Leucin

Neuere Untersuchungen von WACHSMUTH (59) und BECKMANN (4) weisen daraufhin, daß die LAP ein heterogenes Enzym darstellt. Das bedeutet, daß mit elektrophoretischen Methoden die LAP in Isoenzyme aufgetrennt werden kann. Isoenzyme sind Enzyme mit unterschiedlichen physikalischen und biochemischen Eigenschaften. FLEISHER (11) und KOWLESSAR (32) gelang diese Auftrennung, die später von SCHOBEL und Mitarbeiter (47) mit Hilfe der Stärkeelektrophorese ausführlich mitgeteilt wurde. Die verschiedenen Banden im Elektropherogramm wurden mittels komplizierter Methoden weiterverfolgt; inzwischen haben diese Auftrennungsverfahren auch klinische Bedeutung erlangt. Da bei Erkrankungen im Kindesalter bei unseren Untersuchungen nur in wenigen Fällen LAP-Erhöhungen im Serum nachgewiesen werden konnten, wurde von einer elektrophoretischen Auftrennung Abstand genommen.

Auf den diagnostischen Wert der LAP bei verschiedenen Erkrankungen ist von mehreren Autoren hingewiesen worden, (3,5,8,15,29,34,4o,41,43,44,45,46,53,6o). Aber erst während der letzten Jahre wurden dann ausführliche Reihenuntersuchungen bei Erwachsenen vorgenommen, wobei insbesondere die Untersuchungen von SCHÖN (48) und GUTH (2o), sowie MERICAS (35) erwähnt werden müssen.

Dabei hat SCHÖN (48) erstmals darauf hingewiesen, daß man bei höheren Serumkonzentrationen der LAP eine 2o%-ige Serumverdünnung vornehmen sollte, da sonst die gemessene Enzym-Aktivität der vorgelegten Serum-Menge nicht proportional ist. Wir mußten eine solche Serumverdünnung bei unseren Untersuchungen deswegen nicht berücksichtigen,

weil die Serummenge maximal nur o,1 ml betrug. In der Abbildung 5 ist die Abhängigkeit der Extinktion von der Serummenge aufgezeigt nach den Ergebnissen von SCHÖN und Mitarbeitern.

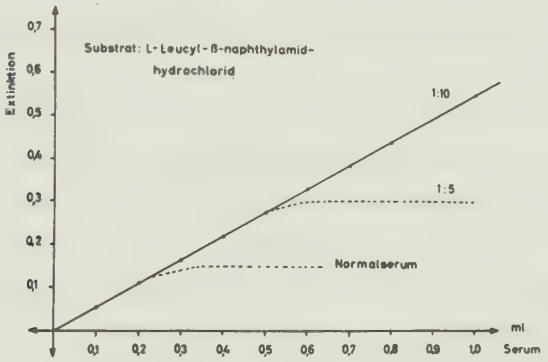


Abbildung 5: Extinktion in Abhängigkeit von der Serummenge (nach SCHÖN).

Von diesem Arbeitskreis sind auch zahlreiche Normalseren von Erwachsenen untersucht worden, wobei ein Geschlechtsunterschied in der Enzym-Aktivität der LAP nachgewiesen werden konnte, der von anderen Autoren bei Untersuchungen bestätigt wurde (21, 35, 36). Die Unterschiede betrugen 1o - 2o %, wobei die Werte bei Männern höher lagen als bei Frauen. Andere Autoren gaben in früheren Untersuchungen Werte bis annähernd 25 % an (2).

2.) Spezielles über die erhobenen Befunde bei Kindern. Die genannten Geschlechtsunterschiede waren im Kindesalter allerdings nicht nachweisbar. Die auffallendsten Befunde waren jedoch die, daß zwischen den einzelnen Altersklassen Aktivitätsunterschiede vorhanden waren. Nicht nur für die LAP, sondern auch für die Transaminasen sind diese Unterschiede bei Kindern bekannt. Ergebnisse großer Reihenuntersuchungen sind aber bislang noch nicht veröffentlicht; man muß diese Aktivitätsdifferenzen jedoch bei der Beurteilung berücksichtigen. Ausführliche Untersuchungen werden zur Zeit durchgeführt. Der erhöhte Stoffwechsel des Neugeborenen und Säuglings kann dabei eine wesentliche Ursache sein. Geringe pH-Verschiebungen im Blut, wie man sie bei Neugeborenen feststellen kann, spielen jedoch keine ausschlaggebende Rolle, weil diese pH-Verschiebungen für eine Aktivitätsänderung bei gesunden Kindern in vivo zu gering sind. Da man bislang die eigentliche Bedeutung des proteolytisch wirkenden Enzyms LAP im Stoffwechsel nicht sicher kennt, kann man auch über mögliche Ursachen dieser Aktivitätssteigerung im frühen Kindesalter nichts Bestimmtes aussagen (29). Aus den Untersuchungen von KRESSER geht hervor, daß Placenta und Chorion hohe LAP-Aktivitäten aufweisen. Ob ein passiver Übergang des Enzyms auf die Frucht stattfindet und damit zu einer Erhöhung führt, ist jedoch sehr fraglich (33).

Es ist aber bekannt, daß die LAP im Serum dann ansteigt, wenn die Ausscheidung über die Galle gestört ist oder das

Enzym aus der geschädigten Zelle austritt. Somit ist zu erklären, daß sowohl bei Gallestauungen aus verschiedenen Ursachen als auch bei Parenchymschäden Erhöhungen dieses Enzyms erwartet werden dürfen. Daß wir bei Kindern mit epidemischer Hepatitis nur vereinzelt Aktivitätssteigerungen der LAP feststellen konnten, mag daran liegen, daß diese Erkrankung bei Kindern leicht verläuft. Ein weiterer Grund ist der, daß die erkrankten Kinder meist erst einige Tage nach Beginn der oft uncharakteristischen Krankheitssymptome zur stationären Behandlung gebracht wurden. Es ist aber andererseits bekannt, daß gerade in diesem präklinischen Stadium die Enzyme in ihrer Aktivität am höchsten sind und bereits innerhalb der ersten 10 Tage schnell abfallen können. Dies gilt nach unseren Untersuchungen vor allem für die LAP. Die Untersuchung dieses Enzyms stellt auch kein Kriterium dar für die Ausheilung dieser Erkrankung wie früher angenommen wurde (34).

Wir sahen zwar bei Rezidiven von Hepatitis, die im Kindesalter selten sind, einen geringgradigen erneuten Anstieg der LAP, der aber differentialdiagnostisch nicht von Bedeutung ist.

Bei Gallengangsatresien und Gallestauungen fanden wir die deutlichsten Steigerungen der LAP im Serum, die allerdings nicht so hoch lagen wie sie in der Literatur bei Erwachsenen mit Gallengangsverschlüssen angegeben wurden. Der höchstgemessene Wert mit 141,48 mU war nur einmal beobachtet worden. Auch wenn die Gallestauung bei Gallengangsatresie noch über mehrere Wochen bestanden hatte, so

war trotzdem keine weitere Zunahme der LAP zu verzeichnen, wohl aber der GLDH, der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase als Zeichen eines Leberzellschadens. Unterschiede zwischen extra- und intrahepatischen Cholestasen konnten nicht festgestellt werden. Es muß daher auch diskutiert werden, ob die LAP nicht nur in der Leberzelle selbst, sondern auch in den Gallengangszellen gebildet werden (45).

GOLDBARG und RUTENBURG wiesen 1958 in einer ausführlichen Untersuchungsreihe auf den großen diagnostischen Wert der LAP-Untersuchung im Serum und Urin bei Pankreas-Karzinom hin (38). Ihren Ergebnissen wurde aber später durch viele Untersuchungen widersprochen.

Es muß angenommen werden, daß nicht primär der maligne Tumor die Erhöhung dieses Enzyms verursacht, sondern cholestatische Veränderungen, so möglicherweise bei Lebermetastasen. Es ist aber andererseits auffallend, daß bei der Cholangitis und Cholecystitis nur geringgradige Enzymerhöhungen der LAP gefunden werden. Bei dem von uns beobachteten 5 Jahre alten Mädchen mit Cholangitis war jedoch die LAP auf 51,4 mU gesteigert, was für einen Verschluß und damit für eine Cholestase sprach, zumal auch das übrige Enzymmuster typisch verändert war. Auffallend war jedoch, daß auch noch postoperativ eine LAP-Steigerung nachzuweisen war. Dieser Befund ist jedoch nicht überraschend; es ist nämlich bekannt, daß es unter anderem nach Thorax- und Abdomenoperationen zu einer vorüber-

gehenden Steigerung auch anderer Enzyme im Serum kommt (16, 28, 58).

Wir können uns nicht der Meinung von Autoren anschliessen, die glauben, daß die LAP empfindlicher reagiert als die alkalische Phosphatase bei Gallengangsverschlüssen und möchten darauf hinweisen, daß vor allem der GLDH eine wichtige Bedeutung zur Diagnostik von Gallengangsverschlüssen zukommt (12, 49).

Überraschend waren eigentlich die Befunde, die wir bei Neugeborenen mit Morbus haemolyticus neonatorum erhoben haben. Durch die Haemolyse wird LAP aus den Erythrozyten freigesetzt und sollte eigentlich in erhöhter Aktivität dann im Serum nachzuweisen sein. Für viele Dehydrogenasen konnten wir diese Erhöhung zeigen (siehe Abb. 4). Möglicherweise hängt dies damit zusammen, daß die Halbwertszeit dieses Enzyms sehr kurz ist. Experimentelle Untersuchungen liegen darüber deswegen nicht vor, weil die LAP bisher noch nicht kristallisiert wurde. Es gelang nur hochgereinigte Enzyme zu isolieren und vergleichende Untersuchungen vorzunehmen (59). Das schnelle Absinken der anderen untersuchten Enzyme ist lediglich als Folge des Austausches anzusehen; mit erneuter Haemolyse tritt wiederum eine unterschiedlich starke Enzymsteigerung auf, die jedoch für die LAP nicht beobachtet wurde. Im Gegensatz zu diesen Befunden stehen die von HASCHEN (25), der bei perniciöser und haemolytischer Anämie, sowie bei myeloischer Leukämie "beträchtliche Erhöhungen der LAP"

gefunden hat. Es muß jedoch dabei berücksichtigt werden, daß LAP-Steigerungen methodisch verursacht sein können durch Verwendung entsprechender Pufferlösungen und verschiedener Ionen. So konnte festgestellt werden, daß Mn^{++}-Ionen eine Aktivierung und Co^{++}-Ionen eine Hemmung der Aktivität hervorrufen (2o). Die LAP-Werte, welche wir bei Säuglingen mit Durchfallerscheinungen gemessen haben, waren in keinem Fall erhöht, auch nicht bei schweren Intoxikationen, wodurch der Leberstoffwechsel und somit der Enzymhaushalt in Mitleidenschaft gezogen werden kann, wie durch Untersuchungen der Dehydrogenasen festgestellt wurde (5o). Dies deutet wiederum darauf hin, daß die LAP kein empfindliches Indikatorenzym für Leberzellschäden darstellt.

Da die typischen Infektionskrankheiten im Kindesalter wie Scharlach, Masern, Mumps, Varizellen gutartig verlaufen und eine Leberbeteiligung mit bisherigen Methoden weder klinisch noch experimentell nachgewiesen wurde, kann man eine Enzymaktivitätsänderung im Serum nicht erwarten. Das gleiche gilt auch für die schwere Komplikation, die Encephalitis (vor allem bei Masern und Varizellen). Händelt es sich jedoch um eine schwere bakterielle Infektion in Form einer Sepsis mit Beteiligung der Leber, so wird man entsprechend der Schwere des klinischen Bildes auch eine Veränderung im Enzymmuster finden. Diese Verschiebung kommt aber bei den Dehydrogenasen und Transaminasen deutlicher zum Ausdruck als bei der LAP. Dies wird durch unsere Untersuchungen gezeigt.

Beim Pfeiffer'schen Drüsenfieber war die LAP-Aktivität im Serum auch bei den Kindern normal, die eine deutliche Leberschwellung aufwiesen; dies zeigt wiederum, daß die Untersuchung dieses Enzyms bei Leberaffektionen ohne Stauung keine verläßlichen klinischen Befunde erbringt.

Bei Vergiftungen im Kindesalter waren die Veränderungen der LAP-Aktivität nicht eindeutig. Wie die Tabelle 2 zeigt, fanden wir unabhängig von der Schwere der Vergiftung normale LAP-Aktivitäten. Das mag auch darauf zurückzuführen sein, daß bis auf wenige Ausnahmen die Intoxikationen klinisch gutartig verliefen. Darauf deuten auch die Aktivitäten der anderen untersuchten Enzyme hin. Bei schweren Vergiftungen insbesondere bei Pilzvergiftungen, wird man eine Erhöhung der LAP erwarten können, da hierbei schwere Lebernekrosen auftreten. Wir konnten dies bei Kindern jedoch nicht beobachten. Durch Intoxikationen im Tierversuch an Ratten mit Tetrachlorkohlenstoff oder Allylalkohol wurden aber Fermentsteigerungen der LAP festgestellt. Aber auch dabei stiegen die Transaminasen und die LDH höher an als die LAP (1).

Die im Liquor cerebrospinalis gemessenen LAP-Aktivitäten waren unabhängig von der Schwere und Art der Meningitis. Diese Befunde, die also damit auch unabhängig sind von der Zahl der Zellen im Liquor, stimmen mit den Ergebnissen von WICHERT (61) überein.

Bisher sind allerdings im Liquor nur wenige Untersuchungen vorgenommen worden, so daß sich noch keine sicheren Aus-

sagen machen lassen. Unsere Werte lagen innerhalb der in normalen Liquores gemessenen Schwankungsbreite. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten aber, daß im Liquor Peptidasen vorkommen; es ist aber wichtig, daß man die Messungen bei 37° C vornimmt. Möglicherweise wird sich die Enzymaktivität bei normalem und pathologischem Liquor noch erhöhen, wenn man dem Puffer aktivierende Ionen beifügt. Auch GREEN und Mitarbeiter (19) haben die LAP-Aktivität im Liquor bei gesunden Erwachsenen und solchen mit zerebralen Erkrankungen untersucht. Sie fanden dabei die höchsten Aktivitäten bei solchen mit Gehirngeschwülsten, während bei atrophischen Prozessen und Hirninfarkten normale LAP-Werte oder nur geringfügige Erhöhungen gefunden wurden. Die Aktivität der LAP im Liquor könnte auch abhängig sein vom Eiweißgehalt, der bei Neoplasmen des Gehirns erhöht ist. Dagegen spricht aber wiederum, daß sowohl bei unseren Untersuchungen mit eitrigen Meningitiden als auch bei denen anderer Autoren keine nennenswerten LAP-Steigerungen nachzuweisen waren, obwohl der Eiweißgehalt bei eitrigen Meningitiden im Liquor meist erhöht ist. Man muß daher diskutieren, ob die LAP-Steigerung im Liquor beim Neoplasma cerebri dadurch bedingt ist, daß aus dem Tumorgewebe das Enzym in den Liquor übertritt. Wir konnten bei Kindern mit Geschwülsten des Genirns keine LAP-Steigerung im Liquor feststellen. Gehirnmetastasen verursachten ebenfalls keine LAP-Erhöhung (19). Steigen jedoch die Eiweißwerte im Liquor auf Werte über 100 - 200 mg% an, entsprechend 4 - 8 Kafka-

Einheiten, so ändert sich auch die LAP-Aktivität: sie steigt deutlich an. Wir konnten dies feststellen durch Untersuchungen der LAP und anderer Enzyme im Liquor von Subduralergüssen bei Kindern mit eitrigen Meningitiden. Der höchste gemessene Wert lag bei 53,48 mU. Auch GREEN hat mit Zunahme des Eiweißgehaltes über 150 mg% im Liquor LAP-Erhönungen gemessen, die jedoch unter unseren Werten lagen; er fand diese Erhöhungen im Liquor bei erwachsenen Patienten mit Meningeomen. Mit abnehmendem Eiweißgehalt des Subduralerguß-Liquors (z.B. durch wiederholtes Abpunktieren) fällt auch die LAP-Aktivität deutlich ab, wie die eigenen Untersuchungsergebnisse verdeutlichen. Bislang eignet sich jedoch die Messung der Liquor-LAP nicht für diagnostische Zwecke. Erst durch umfangreiche Reihenuntersuchungen können genauere Aussagen gemacht werden.

Die erhobenen Befunde bei verschiedenen anderen Erkrankungen im Kindesalter sind uneinheitlich. Der Abfall der LAP-Aktivität bei der progressiven Muskeldystrophie im fortgeschrittenen Stadium ist damit erklärt, daß durch den Substanzverlust der Muskulatur, die LAP enthält, auch dieses Enzym ähnlich wie alle anderen in seiner Aktivität abnimmt. Dies gilt vor allem für die Kreatinphosphokinase.

Die LAP im Serum bei Nephritis und Nephrose war in keinem Fall erhöht. Im Tierversuch hat man zwar bei Ratten mit künstlich gesetzter Nephrose mittels Aminonucleosid erhöhte Werte der LAP festgestellt (10); vor allem war die Ausscheidung im Urin erhöht. Man kann aber diese experimentell

gewonnenen Erfahrungen nicht ohne weiteres auf das Kind übertragen. Außerdem wäre auch hier wieder zu diskutieren, ob nicht die LAP-Erhöhung im Harn durch die starke Proteinurie verursacht sein kann.

SZASZ (54, 55) fand bei Kindern mit Nephrose im Serum in etwa 25 % der Fälle eine LAP-Erhöhung, wobei allerdings keine Angaben über die Eiweißveränderungen im Serum gemacht sind. Inwieweit bei der Nephrose die eiweißreiche Diät einen Einfluß auf die LAP hat, muß noch untersucht werden, nachdem HANSON und Mitarbeiter einen Zusammenhang annehmen (23).

Zerebrale Erkrankungen nichtinfektiöser Ursache führten weder im Serum noch im Liquor zu einer Aktivitätsverschiebung der LAP. Da weder eine Änderung der Durchgängigkeit der Blut-Liquor-Schranke vorliegt, noch eine Eiweißvermehrung, sind auch die anderen Enzyme in ihrer Aktivität normal nachweisbar. Auch beim Hydrocephalus ohne Untergang von Gehirngewebe fanden wir normale Werte. Der Hyperliquorrhoe kann somit nach unseren Untersuchungen keine bedeutende Rolle für eine Enzymveränderung zugeschrieben werden (56, 57).

Die unterschiedlichen Befunde bei der Mucoviscidose hängen vom Grade der Leberschädigung bei dieser Erkrankung ab. So können bei Mucoviscidose vor allem Leberverfettungen festgestellt werden, sowie herdförmige biliäre fibrotische Veränderungen, die zu einer zunehmenden Verstopfung der Gallengänge führen können. Gerade deswegen werden mit Hilfe der LAP-Untersuchung entzündliche mesenchymale Reaktionen frühzeitig erfaßt. Auch die anderen klinisch

wichtigen Enzyme zeigen bei noch ausreichend vorhandenen funktionstüchtigen Leberzellen unterschiedlich starke Aktivitätsveränderungen, abhängig vom Alter der Kinder. Vor allem bei schweren klinischen Zustandsbildern haben wir pathologische Enzymbefunde erheben können; Kinder, bei denen die abdominale Form der Mucoviscidose im Vordergrund stand, wiesen meist unauffällige Enzymwerte auf (52). Zu diskutieren ist gerade auch bei dieser Erkrankung eine Permeabilitätsstörung der Zellen, verursacht durch die schweren hypoxaemischen Zustände. So findet man Leberparenchymveränderungen nicht nur bei Frühgeburten als Folge von Sauerstoffmangel, sondern auch bei Kindern mit Asthma bronchiale, wobei die Höhe des Enzymanstieges mit der Dauer und Stärke des Asthmas in Verbindung gebracht werden kann. Vor allem im Asthmaanfall waren signifikante Enzymerhöhungen gefunden worden (9).

Im Gegensatz zu den früher erhobenen Befunden über die LAP bei malignen Tumoren, insbesondere beim Pankreas-Karzinom haben wir bei Kindern normale LAP-Werte gemessen, so daß aus der Aktivität dieses Enzymes keine klinischen Rückschlüsse auf eine bösartige Erkrankung gezogen werden konnen. Auch beim infiltrativen Wachstum von Tumoren war die LAP im Serum normal (14), während Braun-Falco und Mitarbeiter glauben, Zusammenhänge zwischen einem solchen Wachstum und der LAP-Aktivität festgestellt zu haben. Daß die LAP-Erhöhung beim Pankreas-Karzinom unspezifisch ist (16), wurde wiederholt nachgewiesen (42). Diesen Befunden

gegenüber stehen die Aktivitäten einiger Dehydrogenasen, welche bei malignen Tumoren um das 3 - 5 fache erhöht sein können. Bei Knochentumoren sind vor allem die LDH und MDH gesteigert im Serum nachweisbar, ebenso wie die alkalische Phosphatase.

Besonders bei generalisierten Geschwülsten haben HORNY und Mitarbeiter eine signifikante Erhöhung der LAP gefunden, die vor allem dann sehr auffallend war, wenn gleichzeitig eine Leberschädigung durch Cholestase vorlag (27). Wahrscheinlich wird eben dadurch die LAP-Erhöhung sekundär verursacht und nicht primär durch den bösartigen Tumor. Außerdem wird man in weiteren Untersuchungen über das Verhalten der LAP bei bösartigen Tumoren berücksichtigen müssen, daß verschiedene Substrate in unterschiedlicher Konzentration für die LAP-Bestimmung verwendet werden sollten, wodurch dann differentialdiagnostische Erwägungen bei Tumoren möglich werden können, da das Tumorgewebe auch Isoenzyme der LAP produzieren kann. Die erhobenen Enzymbefunde im Brandblasenserum sind deswegen von Interesse, weil durch den Nachweis der LAP bewiesen wurde, daß dieses Enzym auch in der Haut und im Bindegewebe vorkommt (3o). Durch frühere Untersuchungen (51) konnte eine große Anzahl von Dehydrogenasen und Transaminasen im Brandblaseninhalt nachgewiesen werden. Die Aktivität der LAP war im Vergleich zu den übrigen Enzymen (LDH, MDH, HBDH, SDH, CPK, Transaminasen) nicht hoch. Dies zeigt, daß ein einfacher Übergang des Enzyms vom Blut in die Haut

nicht angenommen werden kann, da man sonst eine höhere Aktivität messen müßte. Auch die Höhe der Aktivität der LAP ließ, wie die anderen Enzyme, keinen Zusammenhang zwischen der Aktivität und der Ausdehnung der Verbrühungsblasen bzw. dem Grad der Verbrühung erkennen. Lediglich bei der CPK war eine gute Übereinstimmung zwischen Größe und Tiefe der Hautläsion festzustellen. Zu diskutieren wäre eine Steigerung der LAP im Blasenserum auf Grund der lokalen Freisetzung des Enzyms aus den Erythrozyten. Für die LDH konnte nachgewiesen werden, daß dies nicht der Fall ist. Vergleicht man die LAP-Aktivität im Blasenserum mit dem hohen Eiweißgehalt, so kann man im Gegensatz zu unseren Ergebnissen bei Subduralergüssen keinen sicheren Zusammenhang feststellen; bei diesen Untersuchungen gingen der Eiweißgehalt und die Liquorenzymaktivität oft parallel.

E) Zusammenfassung

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse können zusammenfassend die eingangs gestellten Fragen folgendermaßen beantwortet werden:

1.) Bei Kindern verschiedenen Alters kann man signifikante Unterschiede in der Aktivität der LAP im Serum feststellen. Bei Neugeborenen und im ersten Lebenshalbjahr sind die Werte am höchsten, die Streubreite ist groß. Im Laufe der ersten 2 - 3 Lebensjahre fällt dann die Aktivität ab und erreicht schliesslich die für den Erwachsenen bekannten Normalwerte. Diese Streuung ist zur Beurteilung pathologischer Werte zu berücksichtigen.

2.) Aktivitätssteigerungen der LAP im Serum bei kranken Kindern wurde vor allem bei Gallestauungen aus verschiedenen Ursachen gefunden, während bei der Hepatitis im akuten Stadium nur in etwa 50 % der Fälle Aktivitätssteigerungen nachzuweisen waren, die den 3-fachen Normalwert meist nicht überschritten.
Bei allen anderen Erkrankungen war die LAP im Serum normal oder an der oberen Normgrenze gelegen, mit Ausnahme einiger Erkrankungsfälle mit eitriger Meningitis.

3.) Daraus ergibt sich, daß die LAP-Bestimmung im Serum bei Kindern differentialdiagnostisch keine wesentliche Bereicherung darstellt. Die cholestatische Hepatose, die zwar empfindlich durch die LAP-Erhöhung angezeigt

wird, kann auch durch die Bestimmung der GLDH festgestellt werden. Die LAP reagiert aber meist wesentlich empfindlicher als die alkalische Phosphatase. LAP-Bestimmungen zur Verlaufskontrolle einer Erkrankung bieten im Vergleich zu anderen Enzymen keinen Vorteil.

4.) Es ist somit nicht notwendig, zur Diagnose und Differentialdiagnose von Erkrankungen im Kindesalter die LAP in die Enzymmuster-Untersuchungen mit einzubeziehen, zumal mit Hilfe von neu entwickelten Mikromethoden auch für andere spezifische Enzymaktivitätsuntersuchungen nur sehr geringe Serummengen zwischen o,ol bis o,1 ml notwendig sind.

F) Literaturverzeichnis

1) Amelung, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen. E. Thieme-Verlag 1964

2) Arst, H.E., R.T. Manning and Mahlon Delp: "Serum Leucin Aminopeptidase Activity: Findings in carcinoma of the pancreas, pregnancy and other disorders". Am.J.Med.Sci N.S. 238, 598 (1959)

3) Banks, B.M., E.P. Pineda, J.A. Goldbarg and A.M.Rutenburg: "Clinical value of Serum Leucine Aminopeptidase Determination". New Engl.J.Med. 263, 1277 (1960)

4) Beckmann, L., G. Björling and C. Christodoulou: "Pregnancy Encymes and Placental Polymorphism: II Leucine Aminopeptidase". Acta genet. Basel 16: 122 (1966)

5) Behal, F.J., R.T. Hamilton, B.Ch. Kanavage and E.C. Kelly: "Studies on Aminopeptidase in human blood". Arch.Biochem. 100, 308 (1963)

6) Braun-Falco, O., K. Salfeld und F. Braun-Falco: Über das Verhalten der Leucin Aminopeptidase-Aktivität im Blutserum bei Patienten mit malignen Tumoren. Klin.Wschr. 3, 231 (1959)

7) Braun, P., M. Papp, E.P. Nemeth and J. Honvath: "Serum Leucine Aminopeptidase Activity. Clinical and experimental Studies". Gastroenterologia 95, 57 (1960

8) Bressler, R., B.R. Forsyth and G. Klatskin: "Serum-LAP-Activity in Hepatobiliary and Pancreatic Disease". J.Lab. Clin.Med. 56, 417 (1960)

9) Černeleč, D., F.C. Sitzmann:
"Enzymbestimmungen im Serum bei Asthma bronchiale im Kindesalter".
Z.Kinderheilk. 1oo, 78 (1967)

1o) Duback, U.C., L. Recant:
Renale Fermentausscheidung bei der Aminonucleosid-Neprose.
Klin.wschr. 39, 1121 (1961)

11) Fleischer, G.A., H.R. Butt and K.W. Huizenga:
Enzymatic hydrolysis of L-Leucylglycine in serum in hepatic disease.
Proc.Mayo Clin. 32, 41o (1957)

12) Filippa, G.: Die diagnostische Bedeutung der Glutamat-Dehydrogenaseaktivität im Serum.
Enzymol.biol.clin. 3, 97 (1963)

13) Göggel, K.H., W. Creutzfeld und J. Murucas:
"Das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase und anderer Enzyme im Serum bei Leber-Gallen- und Pankreaserkrankungen".
Dt.Med.Wschr. 85, 1756 (1960)
85, 1808 (1960)

14) Göggel, K.H.: Über das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase im Serum, Körperflüssigkeiten und Geweben bei verschiedenen Krankheitszuständen.
In: Bedeutung und Grenzen der Enzymdiagnostik im Serum .
(Arbeitstagung Erlangen 24./25. Nov. 1961) Pallas-Verlag, Locnham.

15) Goldberg, J.A., P.E. Pineda and A.M. Rutenburg:
The measurement of activity of leucine aminopeptidase in serum, urine, bile and tissues.
Amer.J.clin.Path. 32, 571 (1959)

16) Goldbarg, J.A. and A.M. Rutenburg:
The colorimetric determination of leucine aminopeptidase in urine and serum of normal subjects and patients with cancer and other diseases.
Cancer 11, 283 (1958)

17) Golisch, G.: Die Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Harn von Patienten mit malignen Tumoren.
Klin.Wschr. 38, 968 (1960)

18) Green, M.N., K.C. Tsou, R. Pressler and A.M. Seligman:
The Colorimetric Determination of Leucine Aminopeptidase Activity with L-Leucyl-B-Naphthylamide-Hydrochloride.
Arch.Biochem. 57, 458 (1955)

19) Green, J.B., M. Perry:
Leucine Aminopeptidase Activity in cerebrospinal fluid.
Neurology (Minneapolis) 13, 924 (1963)

20) Guth, P.H.: Serum Leucine Aminopeptidase: Source and diagnostic value.
Am.J.Gastroent. 40, 620 (1963)

21) Hammond, J.B., B.D. Rosenak and E.C. Khoo:
The diagnostic value of determinations of serum leucine aminopeptidase concentrations in carcinoma of the pancreas.
Am.J.dig.dis. 5, 233 (1960)

22) Hanson, H. und H.-J. Hütter:
Zur Darstellung von Leucin-Aminopeptidase aus Schweinenieren.
Z.physiol.Chem. 347, 118 (1966)

23) Hanson, H., K.J. Haschen:
Eiweißzufuhr und Serumpeptidase-aktivität gegenüber Leucyl-Glycyl-Glycin.
Z.physiol.Chem. 310, 227 (1958)

24) Harknes, J., B.W. Roper, J.A. Durant and H. Miller:
The Serum Leucine Aminopeptidase Test.
An appraisal of its value in diagnosis
of carcinoma of pancreas.
Brit.Med.J. Ib, 1787 (1960)

25) Haschen, H.J.: Bestimmung und Charakterisierung der
Leucinaminopeptidase des normalen
menschlichen Serums.
Clin.Chim.Acta 6, 322 (1961)

26) Homolka, J., J. Skachová und F. Malis:
Katepsin und Leucinaminopeptidase
(Katepsin a leucinaminopeptidaza)
Vnitrni lekarstvi 12, 946 (1966)

27) Horky, J. und Z. Plazer:
Diagnostische Bedeutung der Serumpepti-
dase-Bestimmung bei blastomatosen
Erkrankungen.
Klin.Z.Inn.Med. 46, 12 (1965)

28) Just, O.H.: Leberfunktion und operativer Eingriff.
G. Thieme-Verlag. Stuttgart 1964

29) Kaplan, A. and B.R. Ruark:
Serum leucine aminopeptidase-activity
in normal newborns and infants.
Am.J.Dis.Child 106, 161 (1963)

30) Kirk, J.E.: The leucine aminopeptidase activity of
arterial tissue of varions ages.
J.Geront. 15, 136 (1960)

31) Klaus, D.: Die diagnostische Bedeutung von Serum-
fermentbestimmungen unter besonderer
Berücksichtigung der Serum-Aminopeptidasen.
Med.Welt 644 (1962)

32) Kowlessar, O.D., L.J. Haeffner and M.H.Sleisenger:
Localisation of LAP in serum and body-fluids by starch gel electrophoresis.
J.Clin.Invest. 39, 671 (1960)

33) Kresser, M. und H.-J. Woraschk:
Leucinaminopeptidase-Bestimmungen in Plazenta- und Eihautextrakten und im Fruchtwasser früher Schwangerschaftsmonate.
Z.Gebh.Gynäk. 164, 76 (1965)

34) Kreuz, F.H.: Klinisch-chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten.
Internist (Berl.) 7, 13 (1966)

35) Mericas, G., E. Anagnastou, St. Hadzyannis and S.Kakari:
The diagnostic value of serum leucine aminopeptidase.
J.clin.Path. 17, 52 (1964)

36) Müller, T., A. Neumayr und H. Pietschmann:
Die klinische Bewertung der Leucinaminopeptidase-Bestimmung im Serum.
Wiener klin.Wschr. 74, 321 (1962)

37) Nagel, W., F. Willig und F.H. Schmidt:
Über die Aminosäurearylamidase- (sog. Leucinaminopeptidase-) Aktivität im menschlichen Serum.
Klin.Wschr. 42, 447 (1964)

38) Nagel, W., F. Willig, W. Peschke und F.H. Schmidt:
Über die Bestimmung von Trypsin und Chymotrypsin mit Aminosäure-p-nitroaniliden.
Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem.
340, 1 (1965)

39) Nagel, W. und F. Willig:
Aktivität und intrazelluläre Lokalisation proteolytischer Enzyme in verschiedenen Organen.
Z.Vitamin-, Hormon-, Fermentf.
14, 89 (1965)

4o) Patterson, E.K., S.-H. Hsiao and A. Keppel:
Studies on dipeptidases and aminopeptidases.
I. Distinction between leucine aminopeptidase and enzymes that hydrolyce L-leucyl-ß-naphthylamide.
J.biol.chem. 238, 3611 (1963)

41) Pineda, E.P., J.A. Goldbarg, B.M. Banks and A.M. Rutenburg:
Serum leucine aminopeptidase in pancreatic and hepatobiliary diseases.
Gastroenterology 38, 698 (196o)

42) Kené, R.M. and S.M. Mellinkoff:
Leucine aminopeptidase; its nonspezific as a test for carcinoma of the pancreas.
Am.J.dig.Dis. 5, 898 (196o)

43) Rutenburg, A.M., B.M. Banks, E.P. Pineda and J.A. Goldbarg:
A comparison of serum aminopeptidase and alkaline phosphatase in the detection of hepatobiliary disease in anicteric patients.
Ann.intern.Med. 61, 5o (1964)

44) Rutenburg, A.M., E.P. Pineda, J. Fischbein and J.A. Goldbarg:
A study of serumpeptidase in anicteric patients with cancer.
Cancer (Philad.) 17, 781 (1964)

45) Rutenburg, A.M., J.A. Goldbarg and E.P. Pineda:
Leucine Aminopeptidase Activity - Observations in Patients with Cancer of the Pancreas and other diseases.
New Engl.J.Med. 259, 469 (1958)

46) Rutenburg, A.M., E.P. Pineda, J.A. Goldbarg, R. Leviton: S.S. Gellis and M. Silverberg:
Serum leucine aminopeptidase: Activity in normal infants in biliary atresia and in other diseases.
Am.J.Dis.Child 1o3, 47 (1962)

47) Schrobel, B. und F. Hewalka:
Die Heterogenität der Leucinaminopeptidase: Untersuchungen von Organen und Serum bei Leber-, Gallen- und Pankreaserkrankungen.
Klin.Wschr. 4o, 1o48 (1962)

48) Schön, H.B., B. Rässler und H.-J. Weyergraf:
Zur Bestimmung der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Serum.
Z.klin.Chem. 1, 73 (1963)

49) Schulz, C. und E. Schmidt:
Gallengangsverschluß und Enzymaktivitäten im Serum.
Klin.Wschr. 45, 162 (1967)

5o) Sitzmann, F.C.: Serumuntersuchungen bei Säuglingen mit akuter Durchfallserkrankung.
Z.Kinderheilk. 93, 347 (1965)

51) Sitzmann, F.C.: Untersuchungen über die Enzymaktivitäten im Hautblasenserum.
Z.Kinderheilk. 97, 291 (1966)

52) Sitzmann, F.C. und U. Stephan:
Untersuchungen zur Frage der Leberbeteiligung bei der zystischen Pankreasfibrose im Kindesalter.
Arch.Kinderheilk. 175, 263 (1967)

53) Spackmann, D.H., E.L. Smith and D.M. Brown:
Leucine Aminopeptidase
IV. Isolations and properties of the enzyme from swine kidney.
J.biol.chem. 212, 255 (1955)

54) Szász, G., P. Baranyai, Z. Czirbesz und P. Csaki:
Über die Enzymurie bei nephrotischem Syndrom.
Klin.Wschr. 43, 783 (1965)

55) Szász, G.: Enzymaktivitätsbestimmungen im Kindesalter.
III. Serum-Leucinaminopeptidase beim nephrotischen Syndrom.
Acta paediat.hung. 4, 55 (1963)

56) Szász, G.: Die Enzymaktivität im Liquor bei Kindern mit Meningitis.
Acta neurol.scand. Suppl. 1, 38: 74 (1962)

57) Szász, G.: Über die physiologische Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Serum und Liquor.
Klin.Wschr. 40, 1256 (1962)

58) Vetter, K. und H. Griesche:
Beitrag zum Verhalten einiger Serumfermente nach operativen Eingriffen.
Z.ges.Inn.Med. 14, 485 (1959)

59) Wachsmuth, E.D.: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkungsweise der Aminopeptidasen.
Biochem.Z. 344, 361 (1966)

60) Weisinger, B.B. and C.M. Caravati:
The clinical usefulness of the serum leucine aminopeptidase.
Ala.med.J. (Bgham, Ala.) 34, 391 (1961)

61) Wichert, A.: Vorkommen und Aktivität von Peptidasen im Liquor cerebrospinalis.
Acta biol.med.germ. 16, 11 (1966)

62) Willig, F., J. Greiner, H. Stork und F.H. Schmidt:
Leucinaminopeptidase- (Arylaminase-)
Aktivitat im Serum. Bestimmung mit
Leucin-p-nitroanilid als Substrat.
Klin.Wschr. 45, 474 (1967)

63) Wüst, H.: In:Methoden der enzymatischen Analyse von
H.U. Bergmeyer.
Verlag Chemie G.m.b.H.,
Weinheim 1962, 824

Am Schluß dieser Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr.med. A. Windorfer für die Überlassung des Themas sowie die großzügige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes aufrichtig zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med. F.O. Sitzmann für die zahlreichen Anregungen und für die freundschaftliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Als zweiter Sohn des Baumschulers Fritz Geiger und seiner Ehefrau Hilde, geborene Sigmund, wurde ich am 8.4.1937 in Nürnberg geboren. 1943 trat ich in die Volksschule Hersbruck ein und besuchte ab 1948 die dortige Staatliche Oberrealschule.

Nach dem Abitur im Sommer 1957 begann ich im Wintersemester 1957/58 das Volkswirtschaft-Studium an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen. Ein Jahr später wechselte ich auf Zahnmedizin über und führte ab Wintersemester 1960/61 zusammen mit Medizin ein Doppelstudium. Im April 1964 schloß ich an der Universität zu Erlangen das zahnmedizinische und im April 1966 das medizinische Staatsexamen ab.

Seit Juli 1966 bin ich in der chirurgischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkranke der Universität Erlangen-Nürnberg als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle tätig.

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck
- J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -